Wah Academia Journal of Health and Nutrition

Homepage: https://wajhn.com/index.php/journal

Original Article

Open Access

Mikro-Besin Selenyum Ve Biyolojik Özellikleri

Zeliha Selamoğlu[a]

[a] Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü,Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Niğde, Türkiye
Hoca Ahmet Yesevi Uluslararası Kazak-Türk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Türkistan, Kazakistan

Article Information

Received 18 February 2025

Accepted 21 March 2025

Available online 31 March 2025

Anahtar Kelimeler:
Selenyum, Mikro-Besin, Antioksidan

Özet

Uzun yıllar sadece yüksek toksik ve karsinogen özelliğiyle bilinen selenyum, yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir element olarak değerlendirilmiştir. Mikro-besin olan selenyumun, lipit metabolizması sonucu oluşan peroksitlerin yol açtığı oksidatif hasarlardan hücre zarlarının korunmasında etkili olduğu bilinmektedir. Temel eser bir element olan selenyum, immün sistemin normal fonksiyonunda ve antioksidan mekanizmada görev yapan enzimlerin bir parçası olarak, savunma sisteminde yer almaktadır. Yaşamın uzaması ve hastalıkları önlemede, inorganik ve organik selenyum bileşiklerinin gösterdiği kimyasal koruyucu etkilere benzer etkiler gösteren, laboratuvarlarda hayvan çalışmalarında karsinojenezis üzerine çalışılmış önemli sentetik organoselenyum bileşikleri de mevcuttur. Özellikle spesifik organoselenyum bileşiklerinin anti-karsinojen ve anti-oksidatif karaktere sahip olmaları son yıllarda bilim dünyasında son derece ilgi uyandırmıştır.

Giriş

Organizmaların savunma sistemleri oksidatif hasarlardan hücreleri korumada ve reaktif oksijen türlerini (ROT) ortamdan uzaklaştırmada etkili olmasına rağmen, bu sistemler bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedirler. Bu durumda antioksidan sistemlerin, toksik maddelere ve oksidan ajanlara karşı hassasiyeti artmaktadır. Böylece besinsel antioksidan bileşiklere ya da mikro-besinlere, ROT ile indüklenmiş hücresel hasarlara karşı korunma aşamasında ihtiyaç duyulmaktadır [1].

Günlük olarak alınan besinlerin içeriğinde doğal olarak yer alan mikro-besinler ve optimal diyetlerin araştırılması, oksidatif stres kaynaklı kanser gibi birçok kronik hastalığın gelişiminin önlenmesinde ve kontrolünün geliştirilmesinde önemli yaklaşımlar sağlamaktadır. İnsanlarda klinik uygulamalarda, mikro-besin selenyumun kullanımı kısıtlı olup, bu araştırmalar selenyumun önemli mikro ajanlar arasında yer aldığını ve biyolojik sistemlerde de çok sayıda fonksiyonları olduğunu göstermektedir [2]. Yaşamın uzaması ve hastalıkları önlemede, inorganik ve organik selenyum bileşiklerinin gösterdiği koruyucu etkilere benzer şekilde etkiler gösteren, ayrıca laboratuvarlarda hayvan deneylerinde karsinojenezis üzerine çalışılmış benziltiyosiyanat, benzilselenosiyanat, metoksifenol, metoksibenzenselenol gibi önemli sentetik organoselenyum bileşiklerinin varlığı da bildirilmiştir [3].

Toprağın içeriğine bağlı olarak bitkisel ve hayvansal besin kaynakları farklı miktarlarda selenyum bileşikleri içermektedirler. Selenyum bileşikleri hayvansal organizmalarda en yüksek düzeyde karaciğer, kas, böbrek, pankreas ve hipofiz gibi organ ve dokularda yer almaktadır. Besinsel kaynaklardan selenyum bileşiklerinin elde edilmesi ve sentezi metabolik olarak imkânsız olduğu için, organik selenyumun ek besin olarak dışardan alınmasına ihtiyaç duyulmaktadır [4].

Selenyum Bileşiklerinin Genel Özellikleri

Temel eser bir mineral olan selenyum, küçük miktarlarda hücre ve dokularda serbest radikal hasarına karşı koruyucu olan E ve C vitaminleri gibi oldukça önemli bir antioksidan olmakla birlikte daha büyük miktarlarda ise toksik etki gösterebilmektedir. Marco Polo tarafından 1295'de hayvanlarda eksikliği ilk olarak rapor edilmiş olan selenyum, periyodik cetvelde sülfür gibi kimyasal ve fiziksel karakterleri benzeyen elementlerin altında yer almaktadır. 1930'lu yıllarda çiftlik hayvanlarında alkali hastalıklara sebep olduğu gösterilmiş olup 1957 yılında ise hayvanlar için temel bir mikro-besin olduğu saptanmıştır. 1969 yılında da hayvanlarda selenyum yetersizliği ilk olarak tanımlanmıştır. 1973 yılında Glutatyon Peroksidaz (GSH–Px) enziminin kofaktörü olarak keşfedilmiştir. 1979 yılında ise insan sağlığı açısından öneminin vurgulandığı ilk raporlar ortaya konulmuştur. Berzelius tarafından 1817 yılında tanımlandıktan sonra Ay Tanrıçası Selen'den esinlenerek selenyum'a bu isim verilmiştir [5,6]. Bitkilerde ve hayvanlarda doğal olarak, selenosistein, selenometionin ve diğer benzer

CC BY

sülfür aminoasit türevleri şeklinde yer alan selenyum elementinin, organik ve inorganik formları mevcuttur [6].

Selenyum Bileşiklerinin Biyolojik Özellikleri

Toprağın içeriğine bağlı olarak bitkisel ve hayvansal besinlerde farklı miktarlarda bulunan selenyum en yüksek seviyeleri kaslarda gözlenmiştir. Hemen hemen bütün hücrelere yayılmış olan selenyum, iskelet kasına göre kalp kasında daha yüksek düzeylerde bulunurken akciğer ve beyinde düşük miktarlarda yer almaktadır [4,7]. En iyi düzeylerde yer aldığı besinsel kaynaklar ise; organ etleri (sakatat), deniz besinleri, selenyumca zengin topraklarda yetişen besinler, sarımsak, soğan, maya ve brokoli şeklinde sıralanabilmektedir. Anti-karsinojen ve anti-mutajen özellikleri ile oldukça güçlü bir eser element olan selenyum çok düşük mikrogram dozlarda bile koroner hastalıkların riskini önemli oranda düşürebilmektedir. Anti-inflamatuar özelliği ile günlük 100-150 µg dozlarda bile romatoid artrit vakalarının %40-45'inde olumlu klinik etkiler gözlenebilmektedir [8-10].

Kardiyovasküler sistemde koruyucu etkiler gösteren selenyum bileşikleri, lipit peroksidasyonu ile meydana gelen arter endotelyum hasarını önlemekte ve trombosit agregasyonunu engellemektedir. Çalışılan hayvan modellerinde, karaciğer nekrozları ve pankreatik atrofi durumları da selenyum eksikliği ve düşük selenyum seviyeleri ile ilişkilendirilmiş olup ayrıca karaciğerin detoksifikasyon (sitokrom P450) sistemlerinin fonksiyon görmesi için de selenyum gerekliliği vurgulanmıştır [11]. Doku inflamasyonu ve artritlere karşı faydalı olan anti-inflamatuar prostaglandinlerin üretilmesiyle de ilgili olan selenyum, bütün kardiyovasküler hastalık oluşumlarının azaltılmasında etkili olup, selenyum eksikliğinin yol açtığı konjestif kalp yetmezliğini (Keshan Hastalığı) önlemede de önem taşımaktadır [4]. Civa, kadmiyum, gümüş, arsenik ve kurşunun zararlı etkilerine ve ağır metal toksisitesine karşı koruyucu potansiyele sahip olan selenyum bileşikleri, böbrekler aracılığıyla vücuttan sodyumun ve suyun uzaklaştırılmasına da yardımcı olabilmektedir. E vitamini ile birlikte immün sistemin koruyucu fonksiyonunu 20-30 kat daha fazla düzenleyebilen ve birlikte sinerjistik etki gösterebilen selenyum bileşikleri, immün baskılatıcı prostaglandinlerin üretimini de inhibe edebilmektedirler. Makrofajlar gibi bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin, bakterileri öldürmek için ürettikleri serbest radikal saldırılarına ve hasarlarına karşı da selenyum bileşikleri organizmadaki hedef dışı hücreleri koruyabilmektedirler [12-15]. Pankreas, karaciğer ve immün sistemin metabolik olayları için gerekli olan selenyum bileşikleri, yaşlanma sürecinin temelinde yer alan başlıca mekanizmaların bütününü inhibe ederek hayvanlarda yaşam süresini uzatabilme potansiyeline sahiptir. Selenyum kas zayıflaması ve sistik fibrozis gibi akciğer hastalıklarının baskılanmasında ve kontrolünde de E vitamini ile birlikte etkili olabilmektedir. Saçın yapısında yer alan keratin proteininin ve deri elastikiyetinin korunmasında aktif olan selenyum, deri kanseri riskini de önemli oranda düşürebilme potansiyeline sahip olan mikro-besin selenyum bileşikleri; yüksek kan basıncı, inme, kalp atakları ve hipertansif böbrek hasarının gelişmesine karşı da koruyucu özelliklere sahiptir. Radyasyonun sebep olduğu hasarlara karşı koruyucu etkilere sahip olan selenyum bileşiklerinin aynı zamanda doku kültürlerinde de kromozom kırılmalarını önleyebildiği gösterilmiştir. Troid hormonunun düzenlenmesinde rol oynayan selenyum bileşikleri çok küçük miktarlarda tiroid hormonunun biyolojik olarak aktif bir şekilde bezlerden salınımını sağlamakla birlikte büyük miktarlarda ise troid hormonunu inaktif hale getirebilmektedir. Oldukça fazla biyolojik fonksiyonlara sahip olan selenyum bileşiklerinin, antioksidan besinlerle ilişkileri de önemlidir. Özellikle sülfür içeren besinlerle, A, C ve E vitaminleri ile bağlantılı besinlerle selenyum bileşikleri sinerjistik etki gösterebilmektedir. Ortamda metiyonin amino asitinin eksikliği selenyumun potansiyelini düşürmektedir. Selenometiyonin vücutta bulunan selenyumun doğal bir formu olup şayet yeterli miktarda metiyonin amino asiti ortamda bulunmazsa selenometiyonin de protein yapımında kullanılamaz. Selenometiyonin, temel metiyonin aminoasitine benzer, fakat sülfür atomunun yerine, selenyum atomu geçmiş durumdadır. Vücudun kullanabildiği selenometiyonin formu ise L-selenometiyonin formudur. L-selenometiyonin, bilinen diğer herhangi bir selenyum türevine göre vücut bileşenlerine daha iyi katılabilme potansiyeline sahip olup daha iyi absorbe edilebilmektedir. D-selenometiyonin ise inorganik selenyum formuna indirgenip vücudu inorganik selenyum havuzuna dönüştürebilmektedir. DL-selenometiyonin formu ise inorganik selenyum bileşiklerine benzer şekilde fazla etkili olamamaktadır.

Selenyum bileşiklerinin organizmalardaki hayati öneme sahip olmasının temelinde glutatyon peroksidaz, tiyoredoksin redüktaz ve diğer selenoenzimlerin aktif merkezinde bulunan selenol (- SeH) gruplarının yer alması bulunmaktadır [16,17]. Antioksidan sistemde yer alan bazı enzimlerin kofaktörü olan selenyum, hücreleri oksijen kökenli serbest radikallerden korumak için etkili olup hücresel membranların lipit peroksidasyonuna karşı korunmasında da oldukça önemli rol oynamaktadır [18,19]. Selenyum bulunduran enzimler antioksidan olarak koruyucu özellik göstererek kalp hastalıklarının oluşumuna yol açan hasarlara karşı, kolesterol taşıyan lipoproteinleri ve arterleri de korumaktadırlar. Selenyum, triiyodotronin'i (T_3) üretmek için ihtiyaç duyulan enzimin bir bileşenidir. Prohormon olan tiroksin hormonunu (T_4) aktif formu olan T_3'e dönüştüren iyodotronin deiyodinaz yapısında selenyum yer almaktadır. Dolayısıyla selenyum eksikliğinde tiroid hormon fonksiyonu zayıflar ve hipotiroidizm ortaya çıkar bu da birçok vücut fonksiyonunu olumsuz bir şekilde etkiler [20-23]. Kanser oluşumu ve beslenme arasında düşük selenyum düzeyleri ile bir ilişki olduğu yıllar boyunca bilinmektedir. Kanser sebepli ölümler ve hastalıklarının selenyum alımı ile %50 oranında indirgendiği insan klinik çalışmaları ile gösterilmiştir. Toprakta selenyum kaybı ile hastalıkların oluşumu arasında da bir bağlantı olduğu saptanmıştır. Özellikle son buzul çağı boyunca Kuzey Amerika'da, ağır buzullarla kaplı geniş yayılım gösteren toprak yetersizliğinden kaynaklanan eksiklikler ve toprak yetersizliği sonucu besinsel selenyum eksiklikleri saptanmıştır. Erken ölüm, görmede kayıplar, sinirsel düzensizlikler, zihinsel yavaşlamalar, sinir hücrelerinde lipit birikimi, kas ağrıları,

Kashin–Beck hastalığı ile eklemlere ve kıkırdaklar üzerine etkiler, Keshan hastalığı- kalp kasında harabiyet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi vakalarda selenyumun yetersizliği ile ilgili önemli bağlantılar bulunduğu gözlenmiştir [10]. Besinsel kas zayıflaması, kısırlık, kansızlık, katarakt oluşumu şeklinde gelişen erken yaşlanma işaretlerini kapsayan semptomlar da yine selenyum yetersizliği ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, hayvanlarda saç, kıl kaybı, büyümede yavaşlama, üremede başarısızlık, pankreatik atrofi, miyopati, nefrozis, karaciğer dejenerasyonu gibi durumlar da selenyum yetersizliği sonucu gelişen semptomlar arasında yer almaktadır. Yüksek dozlarda alındığında toksik bir element olan selenyum, kükürtlü proteinlerin yapısındaki kükürt ile yer değiştirerek hatalı yapısal oluşumlara sebep olduğu için solunum enzimlerinin inhibe olmasına yol açmaktadırlar [16]. İnorganik selenyumun aksine, selenyum içerikli aminoasitler daha kararlıdır, daha az toksiktir ve oksidasyon veya mutajenik aktiviteye göstermezler [24].

Selenyum ölçüm miktarı mikrogram birimiyle ifade edilir. Optimum ortalama aralık tam olarak belirlenmiş olmamakla birlikte, günlük ortalama 400-1000 µg arasında bireylerin optimum ihtiyacı, her bir bireyin durumu için ayrı olarak belirlenmesi gerekmektedir. Günlük gereksinim erkekler için minimum 70 µg, kadınlar için ise 55 µg olarak belirtilmiştir (US. RDA). Genel olarak 50-200 µg/gün arasında çeşitli alımlar tavsiye edilmektedir. Maksimum tavsiye edilen dozun üzerine çıkıldığında ise selenyum toksisitesi gözlenebilmektedir. Maksimum tavsiye edilen doz günde 500 µg olup inorganik olarak günlük 1000 µg, organik olarak 2000 ile 3000 µg selenyumun tırnaklarda ve saçta kayıplara ve gerilemeye sebep olduğu bildirilmiştir [25-27]. Cilt ve deride selenyum intoksikasyonunun oluşumu ise, selenyumun keratini oluşturan proteinlerin veya keratinde sülfürün yerine geçmesi ile açıklanmıştır. Sinir sisteminde bozulma ile birlikte ellerde ve ayaklarda duyu kaybı, karıncalanmalar gözlenebilmektedir. Ayrıca, deride kırmızımsı döküntüler, baş dönmesi, halsizlik, sindirim sistemi bozuklukları, iştah kesilmesi ve kilo kaybı da selenyum toksisitesine bağlı olarak gözlenebilmektedir [28-35].

Selenyumun farklı kimyasal formları, kanserden korunmada farklı etki dereceleri göstermektedir. Selenyumun besinsel formu, selenat ve selenit gibi selenyum tuzları ve metilselenosistein gibi aminoasit formları, selenometionin ve selenosistein aminoasitlerinin her biri farklı derecelerde, selenyumun metabolik yoluna katılarak çeşitli metabolik özellikler sergilemektedirler [36]. Kanser önleme çalışmalarında çoğunlukla kullanılan selenyum formları; selenometiyonin ve inorganik selenyum olan sodyum selenit formudur. Selenyum, serbest radikaller tarafından indüklenen lipit peroksidasyonu ile hücresel zarların doymamış yağ asitlerinde meydana gelebilecek hasarlara karşı koruma oluşturabilir. Selenyum bileşikleri, karsinojen ajanlar tarafından in vivo olarak üretilen serbest radikalleri ortadan kaldırarak daha kararlı bileşiklere dönüştürebilirler. Selenyum tarafından memeli hücrelerinde sağlanan koruma, selenosistein veya selenometiyonin gibi selenol aminoasitleri türevleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Selenoenzimler olarak tanımlanan selenyum formları, en az dört farklı selenoenzim içeren glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ailesi, tip I, II ve III deiyodinaz'ı içeren iyodotronin deiyodinaz ailesi, tiyoredoksin redüktaz ve selenofosfat sentetaz şeklinde bulunmaktadır [37-41].

Sonuç

Günlük olarak tüketilen besinlerde, doğal olarak yer alan ajanların ve optimal besinlerin araştırılması, kanser gelişiminin önlenmesinde ve kontrolünde önemli yaklaşımlar sağlamaktadır. Temel eser bir element olan selenyum bağışıklık sistemin normal fonksiyonunda ve antioksidan savunma sisteminde görev yapan enzimlerin önemli bir parçası olarak yer almaktadır. İnsanlarda mikro-besin selenyumun kullanımı ve klinik uygulamaları sınırlı olup bu araştırmalar selenyumun önemli besinsel ajanlar olduğunu ve biyolojik sistemlerde çok sayıda fonksiyonlara sahip olduğunu göstermektedir.

Vücudu savunan sistemler toksik oksidatif hasarlardan hücreleri korumada ve reaktif oksijen radikallerini temizlemede etkili olmasına rağmen, bu sistemler bazı durumlarda yetersiz kalabilmektedirler. Bu durumda antioksidan sistemlerin toksik ajanlara ve karsinojenlere karşı hassasiyeti artmaktadır. Bu durumlarda besinsel antioksidan bileşiklere ve mikro-besinlere ROT ile indüklenmiş hücresel hasarlara karşı korunmada ihtiyaç duyulmaktadır.

Uzun yıllar boyunca y toksik ve karsinojen etkisiyle bilinen selenyum, yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için oldukça önemli ve faydalı bir element olarak tespit edilmiştir. Özellikle spesifik organoselenyum bileşiklerinin anti-karsinojenik ve anti-oksidatif fonksiyonlar sergilemeleri bilim dünyasında son yıllarda oldukça büyük ilgi uyandırmaktadır.

Kaynaklar

[1] V.G. Desai, D. Casciano, R.J.Feuers and A. Aidoo, Activity Profile of glutathione Dependent Enzymes and Respiratory Chain Complexes in Rats Supplemented with Antioxidants and Treated with Carcinogens, Arch. Biochem. Biophys., 394 (2001) 255-264.

[2] K. El-Bayoumy, R. Sinha, Mechanisms of Mammary Cancer Chemoprevention by Organoselenium Compounds, Mutat. Res., 551 (2004) 181-197.

[3] S. Sugie, T. Tanaka and K. El-Bayoumy, Chemoprevention of Carcinogenesis by Organoselenium Compounds, J. Health Sci., 46 (2000) 422-425.

[4] B. Wachowicz, H.M. Zbikowska, P. Nowak, Selenium compounds in the environment; their effect on human health, Cell. Biol. Mol. Lett., 6 (2001) 375-381.

[5] R. Brigellus, M. Maiorino, F. Ursini and L. Flohê, Selenium: An Antioxidant? Handbook of Antioxidants, Second Edition, Revised and Expanded, New York, USA, 2001, p. 633-553.

[6] J.T. Deagen, J.A. Butler., M.A. Beilstein, P.D. Whanger, Effects of dietary selenite, SeCys and selenomethionineon selenocysteine lyase and glutathione peroxidase activities and on selenium levels in rat tissues, J. Nutr., 117 (1987) 91-98.

[7] National Research Council: Recomended Dietary Allowances, 10Th Ed., National Academy of Sciences, Washington D.C., 1989. Ct.

[8] J.A. Pennington and S.A. Schoen, Contributions of food groups to estimated intakes of nutritional elements: Results from the FDA total diet studies, Int. J Vitam. Nutr. Res., 66 (1996) 342-349. 92

[9] J.A. Pennington and B.E. Young, Total diet study nutritional elements. J Am Diet Assoc., 91(1991)179-83.

[10] P. Knekt, U. Tarp, K. Overvad E.B. Thorling, H. Graudal J.C. Hansen, Selenium treatment in rheumatoid arthritis. Acta Pharmacologica at Toxicologica. 59 (1986) 382-385.

[11] V. Regitz-Zagrosek, A. Kyriakopoulos, K.P. Pleissner, P. Jungblut, E. Fleck and D. Behne, Effects of selenium deficiency on the rat myocardiai protein pattern investigation by two-dimensional gel electrophoresis, Basic Res. Cardiol., 95 (2000) 199-207.

[12] L.C. Clark, K. Cantor and W.H. Allaway, Selenium in forage crops cancer mortality in US counties, Arch Environ. Health., 46 (1991) 37-42.

[13] G.N. Schrauzer, D.A. White, C.J. Schneider, Cancer mortality correlation studies. III. Statistical associations with dietary selenium intakes, Bioinorg.Chem., 7 (1977) 23-31. 93

[14] S.Y. Yu, Y.J. Chu, X.L. Gong, C. Hou, W.G. Li, H.M. Gong and J.R. Xie, Regional variation of cancer mortality incidence and its relation to selenium levels in China, Biol. Trace Elem. Res., 7 (1985) 21-29.

[15] C. Ip, Lessons from basic research in selenium and cancer prevention, J. Nutr., 128 (1998) 1845-1854.

[16] H.J. Thompson, L.D. Meeker and S. Kokoska, Effect of an inorganic and organic form of dietary selenium on the promotional stage of mammary carcinogenesis in the rat, Cancer Res., 44 (1984) 2803-2806.

[17] C.D. Thomson, M.F. Robinson, D.R. Campbell, H.M. Rea, Effect of prolonged supplementation with daily supplements of selenomethionine and sodium selenite on glutathione peroxidase activity in blood of New Zealand residents, Am J Clin. Nutr., 36 (1982) 24-31.

[18] K. Görür, C. Özcan, A. Polat, M. Unal.,L. Tamer, İ. Cinel , The anti-oxidant and anti-apoptotic activities of selenim in the prevention of myringosclerosis in rats, J Laryngol Otol., 116 (2002) 426-431.

[19] K. Matsumoto, R. Hirunuma, S. Enomoto and K. Endo, Evaluation of in vivo oxidative stress in liver of selenium-deficient rat, Focused on New Trends in Bio-Trace Elements Research, 35 (2001) 14-18.

[20] M.J Berry, L. Banu and P.R. Larsen, Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme, Nature, 349 (1991) 438-440.

[21] R.A. Passwater and P.A. Welker, Human Aging Research, Amer. Lab., 3 (1971) 21-26.

[22] J.R. Arthur, The role of selenium in thyroid hormone metabolism, Can J Physiol Pharmacol., 69 (1991) 1648-1652.

[23] B. Corvilain, B. Contempre, A.O. Lengombe, P. Goyens, C. Gervy-Decoster, F. Lamy, J.B. Vanderpas, J.E. Dumont, Selenium and the thyroid: How the relationship was established, Am J Clin. Nutr., 57 (1993) 244-248.

[24] L.C. Clark, G.F.J. Combs, , B.W Turnbull, E.H Slate, E. H. Chalker, J. Chow, L.S. Davis, R.A. Glover, G.F. Graham, E.G. Gross, A. Krongrad, J.L.J. Lesher, H.K. Park, B.B.J. Sanders, C.L. Smith & J.R. Taylor, Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. J. Am. Med. Assoc., 276 (1996) 1957-1963.

[25] R.A. Passwater, New Discoveries Expand Our Knowledge About Selenium's Importance, http://www.drpasswater.com/nutrition_library/selenium.html, (2004).

[26] M.F. Mc Carty., Selenium Backgrounder, http://www.luminet.net/~wenonah/hydro/sebacker.htm, (2004).

[27] R.F. Whiting, L. Wei and H.F Stich., Unscheduled DNA synthesis and chromosome aberrations induced by inorganic and organic selenium compounds in the presence of glutathione, Mutat. Res., 78 (1980) 159-169.

[28] K.M. Abdo, NTP (National Toxicology Program) technical report on toxicity studies of sodium selenate and sodium selenite (CAS No. 13410-01-0 and 10102-18-8) administered in drinking water to F344/N rats, and B6C3F1 mice. PB94-215753. Springfield, VA: NTIS. 1994.

[29] G.Q. Yang, S.Z. Wang, R.H. Zhou, S.Z. Sun, Endemic selenium intoxication of humans in China, Am J Clin. Nutr., 37 (1983) 872–881.

[30] G. Yang, and R. Zhou, Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area in China, J Trace Elem., Electrolytes in Health and Dis., 8 (1994) 159-165.

[31] IOM, Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, National Academy Press, Washington, D.C., 2000.

[32] J. Hathcock, Vitamins and minerals: Efficacy and safety, Am J Clin. Nutr., 66 (1997), 427-437.

[33] M.F. Raisbeck, E.R. Dahl, D.A. Sanchez, E.L. Belden and D. O'Toole, Naturally occurring selenosis in Wyoming, J Vet. Diagn. Invest., 5 (1993) 84-87.

[34] G. Yang, R. Zhou, S. Yin, L. Gu, B. Yan, Y. Liu, Y. Liu, X. Liu, Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China, J Trace Elem. Electrolytes Health Dis., 3 (1989) 77-87.

[35] G.Q. Yang and Y.M.Xia, Studies on human dietary requirements and safe range of dietary intakes of selenium in China and their application in the prevention of related endemic diseases, Biomed. Environ. Sci., 8 (1995) 187 201.

[36] J.W. Finley, C. Ip, D.J. Lisk., C.D. Davis, K.J. Hintze, and P.D. Whanger, Cancer-Protective Properties of High-Selenium Broccoli, J. Agric. Food Chem., 49 (2001) 2679-2683.

[37] K. Sieja and M. Talerczyk, Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy, Gynecol Oncol., 93 (2004) 320-327.

[38] F.M. El Demerdash, Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipit peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium, J Trace Elem Med Bio., 18 (2004) 113-121.

[39] G.E. Arteel and H. Sies, The biochemistry of selenium and the glutathione system, Environ Toxicol Phar., 10 (2001) 153-158.

[40] C.M. Deaton, D.J. Marlin, Reactive oxygen species and antioxidants –a war of nutrition, Vet J., 169 (2005) 7-9.

[41] Y. Sun, J.A. Butler and P.D. Whanger, Glutathione peroxidase activity and selenoprotein W levels in different brain regions of selenium-depleted rats, J Nutr Biochem., 12 (2001) 88-94.